

Terapi Hormonal Primer pada Penderita Kanker Prostat: Evaluasi *Survival* dan Faktor Prediksinya

M. JOHAN, CHAIDIR A. MOCHTAR, RAINY UMBAS

Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Diterima tanggal, 6 Mei 2011, Disetujui 16 Mei 2011

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of hormonal therapy in orchiectomy and medical hormonal as primary treatment in prostate cancer patients and factors predictive of *survival* of the two modalities of treatment.

Material and Methods: We collected all the data of prostate cancer patients who receive primary hormonal therapy, either bilateral *orchidectomy* or medical hormonal in the RSCM and RSKD in the period January 1995-December 2008. Follow-up until June 2010. Pre-treatment data such as age, clinical staging, prostate volume, PSA, tumor grading of the WHO, as well as bone metastases were analyzed as a predictive factor of 5 years *survival*.

Results: In the past fourteen years there were 693 prostate cancer patients in RSCM and RSKD. And 465 of them have primary hormonal therapy, which further divided into 2 groups: group *orchidectomy* and medical hormonal which amounted respectively 251 and 214 patients. By analysis of Kaplan-Meier five-years *survival* rate overall is 51%, whereas in the group of *orchidectomy* and medical hormonal, respectively 53.6% and 48.7% ($p=0.481$). Five-years *survival* predictive factors none significantly in the *orchidectomy*, whereas in the group of medical hormonal PSA <20 and tumor grading ≤ 2 has a 5-year *survival* rate was significantly better.

Conclusion: the five-year *survival* rate of *orchidectomy* and medical hormonal groups was statistically no significant difference. In the *orchidectomy* group no parameters are significantly associated with 5-year *survival*, whereas in the group of medical hormonal PSA at diagnosis <20ng/mL, or tumor grading ≤ 2 will have a better 5-year *survival*.

Keyword: *orchidectomy*, orchiectomy, medical hormonal, five-year *survival* rate, PSA, tumor grading

ABSTRAK

Tujuan: Mengevaluasi efektivitas terapi hormonal secara *orchidectomy* dan medikamentosa sebagai pengobatan primer pada penderita kanker prostat dan faktor prediksi terhadap *survival* kedua modalitas pengobatan tersebut.

Materi dan metode: Kami mengumpulkan seluruh data penderita kanker prostat yang mendapatkan terapi hormonal primer, baik berupa *orchidectomy* bilateral maupun medikamentosa di RSCM dan RSKD periode Januari 1995–Desember 2008. *Follow up* terakhir sampai Juni 2010. Data pra-terapi seperti usia, *staging* klinik, volume prostat, PSA, *grading* tumor dari WHO, serta metastasis tulang dianalisis sebagai faktor prediksi 5 tahun *survival*.

Hasil: dalam periode empat belas tahun terdapat 693 penderita kanker prostat di RSCM dan RSKD. Sebanyak 465 di antaranya mendapatkan terapi hormonal primer, yang selanjutnya dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok *orchidectomy* dan medikamentosa yang berjumlah masing-masing 251 dan 214 penderita. Angka *survival* lima tahun secara keseluruhan adalah 51%, sedangkan pada kelompok *orchidectomy* dan medikamentosa masing-masing adalah 53,6% dan 48,7% ($p=0,481$). Faktor prediksi *survival* 5 tahun tidak ada yang bermakna pada kelompok *orchidectomy*, sedangkan pada kelompok medikamentosa PSA <20 dan *grading* tumor ≤ 2 memiliki angka *survival* 5 tahun lebih baik secara bermakna.

Kesimpulan: angka *survival* lima tahun pada kelompok *orchidectomy* dan hormonal medikamentosa secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna. Pada kelompok *orchidectomy*, tidak ada parameter yang berhubungan secara bermakna dengan 5 tahun *survival*, sedangkan pada kelompok hormonal medikamentosa PSA saat diagnosis <20 ng/mL atau *grading* tumor ≤ 2 akan mempunyai *survival* 5 tahun lebih baik.

Kata Kunci: *orchidectomy*, hormonal medikamentosa, *survival* lima tahun, PSA, tumor *grading*.

KORESPONDENSI:

Chaidir A. Mochtar.

Dept. Urologi, RSCM.

Jl. Diponegoro No.71,

Jakarta 10430. Phone:

021-3152892, 392

3631-32. Email:

camochtar@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kanker prostat adalah penyakit keganasan pria nomor dua tersering dan merupakan penyakit keganasan nomor lima tersering secara keseluruhan di dunia. Hampir tiga perempat kasus kanker prostat yang tercatat berada di negara-negara maju. Insiden tertinggi kanker prostat saat ini adalah di Australia dan Selandia Baru (104,2 per 100.000 penduduk), Eropa bagian barat dan utara, serta di Amerika utara. Sedangkan Asia termasuk daerah yang terendah insiden kanker prostatnya.¹ Walaupun demikian, dapat diperkirakan jumlah penderita kanker prostat di Indonesia meningkat terus dalam sepuluh tahun terakhir, sebagaimana dilaporkan dari RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RS Kanker "Dharmas" (RSKD).²

Pengobatan kanker prostat tergantung pada *staging* dan *grading* penyakit, usia penderita, serta komorbiditas. Modalitas pengobatan bervariasi, mulai dari *active surveillance*, prostatektomi radikal, radioterapi radikal, terapi hormonal, dan kemoterapi untuk penderita *hormone refractory prostate cancer* (HRPC). Umumnya terapi hormonal primer diberikan kepada penderita kanker prostat stadium lanjut yang sudah bermetastasis (M1), melibatkan KGB regional (N+) atau *locally advanced* (M0).³ Namun, terapi hormonal primer juga dapat diberikan pada penderita kanker prostat stadium awal dengan usia lanjut, penderita yang menolak terapi kuratif dan penderita yang tidak sanggup untuk menjalani terapi kuratif dikarenakan oleh adanya komorbid.⁴ Terapi ini bertujuan utama untuk mencapai kadar testosteron serum pada level yang rendah. Secara garis besar, terdapat dua cara terapi hormonal, yaitu secara bedah dengan teknik *orchidectomy* bilateral dan cara lain dengan terapi hormonal medikamentosa. Terapi hormonal medikamentosa itu sendiri mengalami evolusi. Awalnya pada 1940 dengan pemberian estrogen (DES), kemudian pada 1985 DES digeser dengan mulai diperkenalkannya LHRH agonis, lalu pada 1989 mulai ditambahkan anti-androgen pada penderita yang mendapatkan LHRH agonis sehingga menjadi *complete androgen blockade* (CAB), dan yang terakhir adalah dengan cara *intermittent androgen blockade* (IAB).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efektivitas terapi hormonal secara pembedahan (*orchidectomy*) dan terapi medikamentosa sebagai pengobatan primer pada penderita kanker prostat dan faktor prediksi terhadap *survival* kedua modalitas pengobatan tersebut.

MATERI DAN METODE

Data penderita kanker prostat yang mendapatkan terapi hormonal primer, baik berupa *orchidectomy* bilateral maupun hormonal medikamentosa, di RSCM dan RSKD dalam kurun waktu Januari 1995 – Desember 2008,

dikumpulkan secara retrospektif berdasarkan catatan medik khusus di Departemen Urologi RSCM dan RSKD. *Orchidectomy* bilateral dilakukan dengan teknik subcapsular, sedangkan hormonal medikamentosa dapat berupa pemberian anti-androgen, LHRH dengan atau tanpa anti-androgen, dan Imab (*intermittent maximal androgen blockade*). *Follow up* terakhir dilakukan sampai dengan Juni 2010, baik dari kunjungan pasien atau dihubungi melalui telepon. Data pra-terapi berupa usia, *staging* klinik, volume prostat, PSA, *grading* tumor dari WHO, serta metastasis tulang dianalisis sebagai faktor prediksi 5 tahun *survival*. Gleason Score tidak dapat dianalisis karena di institusi kami GS baru mulai diperiksa pertengahan 2004 sehingga data yang terkumpul masih terlalu sedikit.

Data dianalisis menggunakan Program SPSS 17. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok jenis terapi hormonal primer, yaitu *orchidectomy* dan hormonal medikamentosa. Usia penderita dan volume prostat dibagi berdasarkan median. PSA juga dibagi menjadi 2 kelompok (PSA \geq 20 ng/mL atau < 20 ng/mL) menggunakan modifikasi klasifikasi risiko yang digunakan oleh D'Amico dkk.⁵ Analisis statistik dilakukan dengan metoda *cross-sectional* dan batas kemaknaan adalah $p < 0,05$. Analisis *survival* dilakukan dengan kurva Kaplan-Meier terhadap seluruh penderita.

Orchidectomy bilateral dilakukan dengan teknik subcapsular, yaitu dengan membuang seluruh tubulus seminiferus testis dan mempreservasi tunika albuginea testis. Hormonal medikamentosa berupa pemberian injeksi LHRH agonis, baik secara intermiten maupun terus menerus. Pemberian injeksi LHRH agonis didahului oleh pemberian anti-androgen selama 2 minggu untuk mencegah terjadinya *flare up*. *Intermittent maximal androgen blockade* dilakukan dengan cara pemberian LHRH agonis + anti-androgen selama 9 bulan berturut-turut dengan PSA < 4 ng/mL, kemudian terapi dapat dihentikan sambil memantau nilai PSA. Terapi dimulai lagi apabila nilai PSA mencapai \pm 15 ng/mL.^{6,7}

Dalam pemilihan jenis terapi hormonal primer kami mencatat bahwa penderita dengan kartu gakin, Askes, atau penderita yang kesulitan untuk kontrol teratur ke RSCM atau RSKD karena alasan tinggal di luar kota lebih banyak memilih untuk dilakukan *orchidectomy* ketimbang mendapatkan hormonal medikamentosa.

HASIL

Dalam kurun waktu empat belas tahun, terdapat 693 penderita kanker prostat di RSCM dan RSKD. Sebanyak 465 di antaranya mendapatkan terapi hormonal primer, dengan rerata usia 68,79 tahun (median 70 tahun) dan rerata volume 53,35 cc (median 44 cc).

Seluruh penderita yang menjalani terapi hormonal

Tabel 1: Karakteristik data

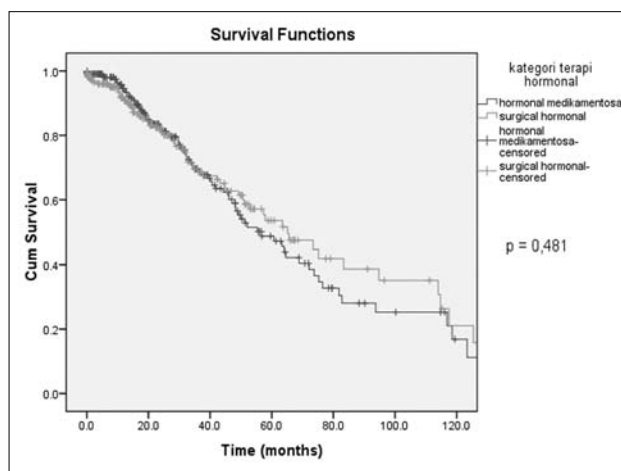
	<i>Orchidectomy</i> (n=251)	Hormonal Medikamentosa (n=214)
Usia	Median 68 tahun (rerata 67,57)	Median 72 tahun (rerata 70,22)
< 70 tahun	136 (54,2)	82 (38,3)
≥ 70 tahun	115 (45,8)	132 (61,7)
Staging klinik		
cT1	43 (17,1)	37 (17,3)
≥ cT2	185 (73,7)	158 (73,8)
Tidak ada data	23 (9,2)	19 (8,9)
Volume Prostat	Median 46,27 cc (rerata 55,23)	Median 40,20 cc (rerata 50,86)
< 44 cc	73 (29,1)	74 (34,6)
≥ 44 cc	95 (37,8)	53 (24,8)
Tidak ada data	83 (33,1)	87 (40,7)
PSA sebelum terapi	Median 101 ng/mL (rerata 481,17)	Median 100 ng/mL (rerata 575,88)
< 20 ng/mL	41 (16,3)	(13,6)
≥ 20 ng/mL	182 (72,5)	162 (75,7)
Tidak ada data	28 (11,2)	23 (10,7)
Grade WHO		
≤ 2	69 (27,5)	73 (34,1)
3	157 (62,5)	122 (57)
Tidak ada data	25 (10)	19 (8,9)
Metastasis Tulang		
Tidak	34 (13,5)	51 (23,8)
Ya	213 (84,9)	162 (75,7)
Tidak ada data	4 (1,6)	1 (0,5)

primer dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok *orchidectomy* dan kelompok hormonal medikamentosa yang berjumlah masing-masing 251 dan 214 penderita. Median dan rerata usia penderita yang menjalani *orchidectomy* lebih rendah bila dibandingkan dengan yang mendapatkan hormonal medikamentosa. Secara keseluruhan, kelompok penderita dengan usia < 70 tahun lebih banyak yang menjalani *orchidectomy*, sedangkan kelompok penderita ≥ 70 tahun relatif lebih banyak yang mendapatkan hormonal medikamentosa. Baik kelompok *orchidectomy* maupun hormonal medikamentosa, terapi lebih banyak dilakukan pada penderita dengan *staging* klinik ≥ cT2 dibandingkan penderita dengan *staging* klinik cT1. Secara keseluruhan, kelompok penderita dengan volume prostat < 44 cc relatif sama jumlahnya pada kedua kelompok. Median nilai PSA kedua kelompok relatif sama, namun rerata nilai PSA kelompok penderita yang mendapatkan hormonal medikamentosa lebih tinggi. Nilai PSA tertinggi adalah 17.750 ng/mL, penderita tersebut mendapatkan terapi secara *intermittent maximal androgen blockade* (Imab). Pada kelompok *orchidectomy* maupun hormonal medikamentosa, terapi lebih sering diberikan pada penderita dengan metastasis tulang. Pada

seluruh penderita yang memiliki metastasis tulang, lebih banyak yang menjalani *orchidectomy* ketimbang mendapatkan hormonal medikamentosa (Tabel 1).

Sampai dengan Juni 2010 terdapat 152 (32,7%) penderita yang masih hidup; 242 (52%) penderita yang telah meninggal; dan 71 (15,3%) penderita *lost follow up*. Secara keseluruhan, rerata *survival* adalah 29,87 bulan (median 21,3). Rerata *survival* pada kelompok *orchidectomy* adalah 27,77 bulan (*range*: 0-156 bulan), sedangkan pada kelompok hormonal medikamentosa 32,30 bulan (*range*: 0-129,1).

Gambar 1 menampilkan grafik estimasi 10 tahun *survival* penderita pada dua kelompok terapi tersebut dihitung dengan menggunakan metode Kaplan-Meier. Secara statistik, tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua jenis terapi hormonal tersebut ($p=0,481$). Angka *survival* lima tahun secara keseluruhan adalah 51%, sedangkan pada kelompok *orchidectomy* dan



Gambar 1: Estimasi *survival* penderita kanker prostat yang menjalani *orchidectomy* atau terapi hormonal medikamentosa

hormonal medikamentosa masing-masing adalah 53,6% dan 48,7%.

Hubungan antara parameter usia, *staging* klinik, volume prostat, PSA sebelum terapi, *grading* tumor, dan metastasis tulang dengan *survival* 5 tahun pada kelompok *orchidectomy* serta hormonal medikamentosa dapat dilihat pada tabel 2. Pada kelompok *orchidectomy* tidak ada parameter yang berhubungan secara bermakna, sedangkan pada kelompok hormonal medikamentosa PSA < 20 dan *grading* tumor ≤ 2 memiliki angka *survival* 5 tahun lebih baik secara bermakna.

DISKUSI

Penderita kanker prostat yang mendapatkan terapi hormonal primer di RSCM dan RSKD dalam kurun waktu Januari 1995 – Desember 2008 sebesar 67%. Persentase

Tabel 2: Hubungan antara usia, staging klinik, volume prostat, PSA sebelum terapi, grading tumor, dan metastasis tulang dengan *survival* 5 tahun pada penderita kanker prostat yang mendapatkan terapi hormonal primer

	Orchidectomy			Hormonal Medikamentosa		
	<i>Survival</i> ≤ 5 tahun	<i>Survival</i> > 5 tahun	p	<i>Survival</i> ≤ 5 tahun	<i>Survival</i> > 5 tahun	p
Usia						
< 70 tahun	117 (86,7)	18 (13,3)	0,256	66 (80,5)	16 (19,5)	0,140
≥ 70 tahun	104 (91,2)	10 (8,8)	116 (87,9)	16 (12,1)		
Staging klinik						
cT1	40 (95,2)	2 (4,8)	0,266	33 (89,2)	4 (10,8)	0,790
≥ cT2	162 (88)	22 (12)	136 (86,1)	22 (13,9)		
Volume prostat						
< 44 cc	64 (88,9)	8 (11,1)	0,746	63 (85,1)	11 (14,9)	0,208
≥ 44 cc	85 (90,4)	9 (9,6)	49 (92,5)	4 (7,5)		
PSA sebelum terapi						
< 20 ng/mL	39 (97,5)	1 (2,5)	0,087	21 (72,4)	8 (27,6)	0,045
≥ 20 ng/mL	159 (87,8)	22 (12,2)	142 (87,7)	20 (12,3)		
Grading tumor						
1 dan 2	59 (86,8)	9 (13,2)	0,136	56 (76,7)	17 (23,3)	0,003
3	145 (92,9)	11 (7,1)	112 (91,8)	10 (8,2)		
Metastasis tulang						
Tidak	29 (85,3)	5 (14,7)	0,559	40 (78,4)	11 (21,6)	0,134
Ya	189 (89,2)	23 (10,8)		141 (87)	21 (13)	

ini jauh lebih besar bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Konety dkk., (2008), yaitu 17,6 % (12% pada usia < 75 tahun, N=9227; dan 43% pada usia ≥ 75 tahun, N=2034).⁸ Hal ini disebabkan sebagian besar penderita datang ke institusi kami sudah dengan metastasis. Tambahan lagi, sekitar 27% penderita kanker prostat stage 1 dan 2 di institusi kami hanya mendapatkan terapi hormonal karena menolak pengobatan radikal.⁹

Kelompok penderita dengan usia < 70 tahun lebih banyak yang menjalani *orchidectomy*, sedangkan kelompok penderita ≥ 70 tahun relatif lebih banyak yang mendapatkan hormonal medikamentosa. Hasil ini tidak ada arti klinisnya, namun lebih disebabkan oleh faktor *cost*. Penderita dengan kartu gakin, Askes, atau penderita yang kesulitan untuk kontrol teratur ke RSCM atau RSKD karena alasan tinggal di luar kota lebih banyak memilih untuk dilakukan *orchidectomy* ketimbang mendapatkan hormonal medikamentosa. Penelitian dari Mariani AJ dkk., (2005) mengatakan bahwa biaya terapi hormonal dengan LHRH agonis saja adalah 10,7 sampai 13,5 kali lipat. Sedangkan apabila LHRH dikombinasikan dengan anti-androgen dapat mencapai 17,3 sampai 20,9 kali lipat bila dibandingkan dengan biaya *orchidectomy*.¹⁰

Angka *survival* lima tahun secara keseluruhan adalah 51%, masih di bawah penelitian Graff dkk., (2007) dan Ueno dkk., (2006) yang mencapai 66% dan 79,9%.^{11,12} Hal ini disebabkan oleh karena sebagian besar penderita pada penelitian kami banyak yang sudah memiliki

metastasis tulang dan juga sebagian besar memiliki *staging* klinis ≥ cT2. Angka *survival* lima tahun pada kelompok *orchidectomy* dan hormonal medikamentosa masing-masing adalah 53,6% dan 48,7%. Secara statistik, tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua jenis terapi hormonal tersebut (p=0,481). Hasil ini sesuai dengan penelitian Kaisary (1991) dan Vogelzang (1995) yang telah menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dalam hal *overall survival* antara penderita yang mendapatkan LHRH agonis dan yang menjalani *orchidectomy*.^{13,14,15}

Pada kelompok *orchidectomy* tidak ada parameter yang berhubungan secara bermakna dengan *survival* 5 tahun, sedangkan pada kelompok hormonal medikamentosa penderita dengan PSA < 20 atau *grading* tumor ≤ 2 akan mempunyai *survival* 5 tahun yang lebih baik secara bermakna. Hasil ini mirip dengan penelitian Graff dkk (2007), di mana dikatakan bahwa penderita dengan PSA saat diagnosis ≥ 20 ng/mL, setelah diberikan terapi hormonal baik berupa *orchidectomy* ataupun hormonal medikamentosa, akan memiliki risiko hampir 2 kali lipat untuk terjadi kematian dalam 5 tahun.¹¹

Peranan PSA pra-tindakan, *grading* tumor menurut WHO, dan *staging* tumor sebagai faktor prediksi *survival* sudah diakui. Berdasarkan ketiga parameter tersebut, dibuat stratifikasi risiko (rendah, sedang, tinggi, dan sangat tinggi) yang dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan terapi.³ Namun, dari

penelitian ini hanya nilai PSA pra-tindakan dan *grading* tumor pada kelompok hormonal medikamentosa yang berhubungan secara bermakna dengan *survival* 5 tahun pasca-terapi hormonal medikamentosa.

Usia berhubungan langsung dengan insiden dan kematian kanker prostat. Namun demikian, peranan usia terhadap *survival* masih kontroversi.¹⁶ Diperkirakan bahwa dengan meningkatnya *grading* tumor, *staging* tumor, dan PSA pada usia lanjut maka pada analisis multivariat peran usia sendiri sebagai faktor prediksi *survival* menjadi tidak selalu bermakna.^{16,17}

Peranan volume prostat sebagai faktor prediksi pada kanker prostat masih kontroversi. Namun demikian, beberapa penelitian terakhir melaporkan bahwa kelenjar prostat dengan volume yang lebih kecil cenderung lebih agresif bila dibandingkan dengan yang bervolume besar. Khususnya bila volume prostat lebih dari 44 cm³ maka kemungkinan adanya tumor derajat tinggi, ekstensi keluar kapsul, invasi vesikula seminalis, dan volume tumor lebih kecil.¹⁷

Kelemahan dari penelitian kami adalah tidak dapat secara pasti menentukan penyebab kematian, mengingat tidak semua penderita melakukan *follow up* dengan teratur, sehingga yang dapat ditampilkan pada penelitian ini adalah *survival* secara keseluruhan dan bukan *survival* yang spesifik untuk kanker prostat.

KESIMPULAN

Angka *survival* lima tahun pada kelompok *orchidectomy* dan hormonal medikamentosa secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna. Pada kelompok *orchidectomy* tidak ada parameter yang berhubungan secara bermakna dengan 5 tahun *survival*, sedangkan pada kelompok hormonal medikamentosa PSA saat diagnosis < 20 ng/mL atau *grading* tumor ≤ 2 akan mempunyai *survival* 5 tahun lebih baik. ❖

DAFTAR PUSTAKA

- Prostate cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Globocan 2008 (IARC), Section of Cancer Information.
- Umbas R. Karakteristik dan penanganan kanker prostat di Jakarta: pengamatan sepuluh tahun. *J I Bedah Indonesia* 2005; 33: 107-114.
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, et al. Hormonal therapy. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2010.
- Bartsch G et al. 6th International Consultation on new developments in prostate cancer and prostate disease 2006.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974.
- Shaw G and Oliver RTD. Intermittent hormone therapy and its place in the contemporary endocrine treatment of prostate cancer. *Surg Oncol* 2009; 18: 275-82
- Abrahamsson P-A. Potential Benefits of Intermittent Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur* 2010; 57: 49-59.
- Konety BR, Cowan JE, Carroll RP and CaPSURE Investigators. Patterns of primary and secondary therapy for prostate cancer in elderly men: Analysis of data from CaPSURE. *J Urol* 2008; 179: 1797-1803.
- Umbas R, AM Chaidir dan Hamid RA. Terapi radikal pada penderita kanker prostat: Tindak lanjut jangka panjang dan faktor prediksi *survival*. *Indonesian Journal of Cancer*. 2010; 4: 55-60.
- Mariani AJ, Glover M, Arita S. Medical versus surgical androgen suppression therapy for prostate cancer: a 10-year longitudinal cost study. *J Urol* 2001; 165: 104-7.
- Graff JN, Mori M, Li H et al. Predictor of overall and cancer-free *survival* of patients with localized prostate cancer treated with primary androgen suppression therapy: result from the prostate cancer outcome study. *J Urol* 2007; 177: 1307-12.
- Ueno S, Namiki M, Fukagai T, Ehara H, Usami M, and Akaza H. Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer: a retrospective multicenter study. *Int J Urol* 2006; 13 (12): 1494-500.
- Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67: 502-8.
- Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex prostate study group. *Urology* 1995; 46: 220-6.
- Schulman CC, Irani J, Morote J, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a european expert panel review. *Eur* 2010; 9: 675-91.
- Sun L, Claire AA, Robertson CN et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer *survival* in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009; 182: 2242-9.
- Fleshner NE, Lawrentschuk N. Risk of developing prostate cancer in the future: overview of prognostic biomarkers. *Urology* 2009; 73 (Suppl 5A): 21-7.